

## FARMACOGENETICA: FARMACOTHERAPIE OP MAAT VAN HET GENOTYPE VAN DE PATIENT?

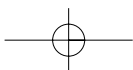
De farmacogenetica bestudeert de genetische variabiliteit in het antwoord op geneesmiddelen. Interindividuele genetische verschillen blijken frequent voor te komen ter hoogte van bepaalde enzymen die tussenkomen in de afbraak van geneesmiddelen, maar ook b.v. ter hoogte van transporteiwitten en receptoren. Deze verschillen kunnen de doeltreffendheid en het risico van ongewenste effecten beïnvloeden. Steeds meer genetische polymorfismen worden geïdentificeerd, maar hun klinische relevantie is meestal nog onduidelijk. De weg naar een geïndividualiseerde farmacotherapie op basis van het genotype is nog lang.

Farmacogenetica is het onderzoeksgebied dat de genetische variabiliteit in het antwoord op geneesmiddelen bestudeert. Inderdaad kunnen genetische factoren de doeltreffendheid van een geneesmiddel, en het risico van ongewenste effecten beïnvloeden. Interindividuele genetische verschillen blijken frequent voor te komen ter hoogte van bepaalde enzymen die tussenkomen in de afbraak van geneesmiddelen, maar ook b.v. ter hoogte van transporteiwitten, en de receptoren betrokken bij de interactie van een geneesmiddel met het doelwitorgaan.

### Metabolisme

In de Folia van augustus 1999 werd uitgebreid aandacht besteed aan de genetische variabiliteit in het metabolisme van geneesmiddelen door cytochroom P450 (CYP). Genetisch polymorfisme betekent dat er voor een bepaald gen in de populatie minstens 2 varianten (en dus minstens twee genotypen) bestaan die elk voorkomen met een frequentie van minstens 1%. Genetisch polymorfisme is beschreven voor o.a. CYP2D6, CYP2C9 en CYP2C19. Hoe het genotype tot expressie komt, wordt het fenotype genoemd. Voor CYP2D6 bijvoorbeeld kunnen drie fenotypes in de populatie onderscheiden worden: de “ultrasnelle metaboliseerders” (“ultrarapid metabolizers”, met meerdere kopieën van het normale gen), de “snelle metaboliseerders” (“rapid metabolizers”, met het normale gen) en de “trage metaboliseerders” (“poor metabolizers”, met een inactief gen of zonder het gen). Er bestaat een belangrijke etnische variatie in de prevalentie van de fenotypes. De prevalentie van trage metaboliseerders bij de blanke populatie bedraagt voor CYP2D6: 5 tot 10%, voor CYP2C9: 0,2 tot 1%, en voor CYP2C19: 2 tot 4%. Genetisch polymorfisme is ook beschreven voor andere enzymen dan cytochroom P450 die tussenkomen in het metabolisme van geneesmiddelen, b.v. N-acetyltransferase en thiopurine-S-methyltransferase.

In de tabel worden enkele voorbeelden getoond van genetisch polymorfisme ter hoogte van het metabolisme.



**Tabel. Enkele voorbeelden van genetisch polymorfisme ter hoogte van het metabolisme**

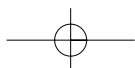
	Geneesmiddel	Farmacogenetisch effect
CYP2D6	Codeïne	Minder effect bij trage metaboliseerders gezien de pro-drug codeïne slechts traag wordt omgezet in morfine.
	Neuroleptica	Versterkt effect bij trage metaboliseerders (b.v. hoger risico van extrapyramidale effecten).
CYP2C9	Warfarine, acenocoumarol	Versterkt effect bij trage metaboliseerders (b.v. hoger risico van bloedingen).
	Hypoglykemiërende sulfamiden zoals glibenclamide, glimepiride en glipizide	Versterkt effect bij trage metaboliseerders (b.v. hoger risico van hypoglykemie).
CYP2C19	Omeprazol	Grotere doeltreffendheid bij gebruik van omeprazol in de eradicatie van <i>H. pylori</i> bij trage metaboliseerders.
N-acetyltransferase	Isoniazide	Versterkt effect bij trage acetyleerders (b.v. hoger risico van perifere neuropathie).
Thiopurine S-methyltransferase	Mercaptopurine	Versterkt effect bij trage metaboliseerders (b.v. hoger risico van hematologische ongewenste effecten).

### Transporteiwitten en receptoren

Meer en meer wordt ook aandacht besteed aan verschillen ter hoogte van genen die coderen voor transporteiwitten (b.v. het “P-glycoproteïne” dat een belangrijke rol lijkt te spelen in de resorptie van geneesmiddelen) en voor receptoren (b.v. de  $\beta_2$ -receptor). De klinische relevantie is evenwel niet altijd duidelijk. Voor digoxine bijvoorbeeld werd in één studie, maar niet in een andere, een hogere biologische beschikbaarheid gevonden bij mensen met de variant van het gen dat codeert voor P-glycoproteïne.

### Andere doelwitten

Genetisch polymorfisme bestaat ook voor genen die een rol spelen in het ontstaan van ziekten, en op die manier kan het effect van een geneesmiddel beïnvloed worden. Een voorbeeld hiervan is het genetisch polymorfisme ter hoogte van factor V. Vrouwen met de variant “factor V Leiden” in het gen dat codeert voor factor V, hebben een verhoogd risico van veneuze trombo-



embolie. Wanneer deze vrouwen een oraal anticonceptivum gebruiken, is het risico van veneuze trombo-embolie hoger dan bij andere vrouwen.

## Toepassing van de farmacogenetica en verwachtingen naar de toekomst

Sinds de ontwikkeling van de techniek van de «polymerase chain reaction» (PCR) is het opsporen van genetische variaties relatief eenvoudig geworden, b.v. bij opsporen tot welk CYP2D6- of CYP2C9-genotype een individu behoort. Toch zijn de klinische toepassingen van farmacogenetica nog schaars, en gebeurt genotypering zeker nog niet routinematig. Men is dus nog ver verwijderd van het uiteindelijke doel van de farmacogenetica, met name een farmacotherapie op maat van de patiënt. Dit heeft te maken met meerdere factoren.

- Sommige polymorfismen zijn zeer zeldzaam.
- Voor veel geneesmiddelen is de expressie van de enzymen die instaan voor de afbraak, van de transporteiwitten en/of van de receptoren polygenetisch gecontroleerd. Dit wil zeggen dat één of meerdere van deze stappen gecontroleerd wordt (worden) door meerdere genen. Dit leidt tot een continue distributie van het geneesmiddelenantwoord, zonder dat de populatie kan ingedeeld worden in duidelijk aflijnbare categorieën.
- Eenvoudige en goedkope tests om de farmacogenetisch interessante genotypen te bepalen, zijn nodig, en methoden die toelaten om een groot aantal tests gelijktijdig uit te voeren, moeten ontwikkeld worden.
- Nieuwe ethische vragen zullen rijzen. Wil de patiënt deze informatie wel hebben? Wie zal het recht hebben deze gegevens te kennen? Zal de zorgverzekeraar toegang hebben tot deze gegevens, en hoe zal hij ermee omgaan?
- Het genotype is slechts één van de factoren die het geneesmiddelenantwoord kunnen beïnvloeden. Het fenotype wordt immers, behalve door het genotype, ook beïnvloed door externe factoren zoals gelijktijdige inname van geneesmiddelen of voedsel (b.v. pompelmoessap) die het metabolisme van het geneesmiddel inhiberen of induceren. Ook factoren zoals leeftijd, geslacht en onderliggend lijden, beïnvloeden het antwoord op geneesmiddelen. Vanzelfsprekend is ook de therapeutisch-toxische marge van het geneesmiddel belangrijk.

Naar Farmacogenetica: geneesmiddelentherapie aangepast aan het genotype van de patiënt? *Geneesmiddelenbulletin* 37, 25-30 (2003)

J.M.H. Conemans: Farmacogenetica: een nieuw vak. *Pharmaceutisch Weekblad* 134, 832-837 (1999)

R. Weinshilbom: Inheritance and drug response. *New Engl. J. Med.* 348, 529-537 (2003)

W.E. Evans en H.L. McLeod: Pharmacogenomics - Drug disposition, drug targets and side effects. *New Engl. J. Med.* 348, 538-549 (2003)

D.B. Goldstein: Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. (Editorial) *New Engl. J. Med.* 348, 553-556 (2003)

J.F. Rogers, A.N. Nafziger en J.S. Bertino: Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am. J. Med.* 113, 746-750 (2002)

